

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁴ : A61L 25/00, A61K 6/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 00058 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Januar 1987 (15.01.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH86/00092 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 1986 (03.07.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: 2920/85-4 (32) Prioritätsdatum: 5. Juli 1985 (05.07.85) (33) Prioritätsland: CH (71)(72) Anmelder und Erfinder: LUSUARDI, Werther [CH/CH]; Stockerstrasse 8, CH-8002 Zürich (CH). RAVEH, Joram [CH/CH]; Könizbergstrasse 76, CH-3097 Liebfeld (CH). STICH, Hermann [CH/CH]; Schlössli-str. 49, CH-3008 Bern (CH). (74) Gemeinsamer Vertreter: LUSUARDI, Werther; Stockerstrasse 8, CH-8002 Zürich (CH).		(81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU, BB, BE (europäisches Patent), BG, BR, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH, CH (europäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB, GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (europäisches Patent), MC, MG, ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), MW, NL, NL (europäisches Patent), NO, RO, SD, SE, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: BONE CEMENT (54) Bezeichnung: KNOCHENZEMENT (57) Abstract <p>The diacrylate or dimethacrylate cement for bones contains particles which are resorbable by the bones, of apatite and/or bioceramic and/or bioglass. The tridimensional network of the organic matrix as well as the resorption of the charge particles contribute to improving the physical solidity and the biological compatibility with the bone tissue.</p> (57) Zusammenfassung <p>Der Knochenzement auf der Basis Diacrylat oder Dimethacrylat enthält vom Knochen resorbierbare Apatit- und/oder Biokeramik/Bioglas-Partikel. Die dreidimensionale Vernetzung der organischen Matrix und die Resorbierbarkeit der Füllstoffpartikel ergeben eine verbesserte physikalische Festigkeit und optimale Biokompatibilität mit dem Knochengewebe.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Knochenzement

Die Erfindung betrifft einen Knochenzement, der durch Aktivierung einer oder Vermischung mehrerer Komponenten zur Aushärtung gebracht werden kann, mit einer flüssigen, polymerisierbaren Phase, einem Gehalt an Füllstoffpartikeln und einem Polymerisationsaktivator.

Die bisher bekannt gewordenen Knochenzemente wurden primär als Verankerungsmaterial für Hüftgelenkprothesen entwickelt und eingesetzt. Sie basieren ausnahmslos auf der Basis Methylmethacrylat (MMA) als organischer Matrix, vereinzelt auch mit plastifizierenden Zusätzen, beispielsweise Butylmethacrylat. Bedingt durch diesen einfachen chemischen Aufbau ist nur eine lineare Vernetzung der organischen Matrix möglich, was, unter Berücksichtigung der allgemein ungenügenden Vermischungstechnik und der anwendungsbedingten Verunreinigung des Knochenzementes mit Körperflüssigkeiten, zu einer extrem schwachen physikalischen Festigkeit und geringen Langzeitstabilität des auspolymerisierten Knochenzementes führt.

Als weiterer Nachteil herkömmlicher Knochenzemente kommt deren, aufgrund der hohen Monomertoxizität des verwendeten Methylmethacrylats bedingte, Inkompatibilität mit dem Knochengewebe hinzu, was zusammen mit der ohnehin schlechten physikalischen Festigkeit zu hohen Lockerungsraten (bei Implantaten), Brüchen, Desintegration, Abstossung durch das Knochengewebe, Entzündun-

gen und Nekrotisierung des Knochengewebes und anderen unerwünschten Schädigungen sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Natur führt.

Eine Beimengung von bioinertem Hydroxylapatit zu einem solchen konventionellen Knochenzement, wie beispielsweise in der EU-B1 0'006'414 offenbart, führte zu keiner Verbesserung der Kompatibilität, da die im Uebermass vorhandenen Noxen (Methylmethacrylat, toxische Polymerisationsbeschleuniger, Exotherme) dies verunmöglichen.

Aus diesem Grunde konnte bis heute kein konventioneller Knochenzement als eigentliches Knochenersatz- oder Knochenverbundmaterial verwendet werden und beruht die Operationstechnik im Frakturbereich nach wie vor auf der Verwendung von Drahtligaturen oder Miniplatten.

Es bestand daher die Aufgabe, einen Knochenzement zu finden, der einerseits eine reproduzierbar höhere, physikalische und chemische Festigkeit und Langzeitstabilität und andererseits eine echte Biokompatibilität mit dem Knochen- und Weichteilgewebe (z.B. Dura, Bindegewebe, Flimmerepithel) aufweist.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einem Knochenzement, der die Merkmale des Anspruchs 1 aufweist.

Die besonderen Vorteile des erfindungsgemässen Knochenzementes liegen darin, dass einerseits durch Verwendung von Diacrylaten oder Dimethacrylaten, bzw. von Präpolymeren davon, eine dreidimensionale Vernetzung des ausgehärteten Knochenzementes

resultiert mit einer langfristig signifikant höheren, physikalischen Festigkeit und andererseits die Resorbierbarkeit der Füllstoffpartikel ein Einwachsen des Knochengewebes in den Knochenzement ermöglicht und keine bindegewebige Umscheidung ausgebildet wird.

Ueberraschenderweise ergaben die radiologischen und histologischen Untersuchungen einen bisher nie beobachteten, direkten Knochen-Knochenzement-Kontakt mit teilweiser Verzahnung ohne jedes Anhaltszeichen für eine Primärnekrose. Bei der Verwendung des erfindungsgemässen Knochenzementes in der Schädelchirurgie für die Ueberbrückung von Kalotten-, Dura mater-, Unterkieferknochen- und Gehörhinterwand-Defekten, bzw. Refixation der Vorderwand des Sinus frontalis traten keine entzündlichen Reaktionen der Weichgewebe auf. Auch bei der direkten Ueberkappung von Zahnpulpen (Pulpawundverband) ergab sich ein einwandfreier Defektverschluss mit teilweise kanalisiertem Dentin unter unmittelbarer Anlagerung, d.h. ohne nekrotische Zwischenschicht, der neu gebildeten Hartschubstanz an den Knochenzement.

Diese echte Biokompatibilität, wie sie bisher von keinem der bekannten Knochenzemente auch nur annähernd erreicht wurde, konnte durch Elimination des hochtoxischen, in der überwiegenden Anzahl der bekannten Knochenzemente verwendeten Dimethyl-p-toluidins (DMPT) noch verbessert werden. Als besonders geeignete Polymerisationsbeschleuniger, welche für die vorgesehene Applikation die beste Gewebeverträglichkeit

aufweisen, erwiesen sich solche aromatische Amine, welche ein Molekulargewicht von mindestens 167, vorzugsweise mindestens 195 besitzen, beispielsweise Toluidin- oder Xylidin-Derivate, im speziellen das N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin oder -xylidin.

Die Menge des zu verwendenden Polymerisationsbeschleunigers hängt u.a. von der gewünschten Verarbeitung- und Aushärtungszeit des Knochenzementes ab. Für einen schnellhärtenden Knochenzement, wie er in der Schädelchirurgie und für kleiner Defekte bevorzugt wird, liegt der Gehalt an Beschleuniger typischerweise zwischen 0,7 und 1,8 Gew.%, vorzugsweise zwischen 1,00 und 1,25 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der den Polymerisationsbeschleuniger enthaltenden Komponente. Diese Gehaltsbereiche können variieren, falls als Polymerisationsstarter statt Benzoylperoxid ein anderer Katalysator verwendet wird, der Füllstoffanteil der Komponenten variiert wird oder den Polymerisationsvorgang beeinflussende Additive zugesetzt werden.

Die im erfindungsgemässen Knochenzement verwendeten Füllstoffpartikel können unterschiedliche Zusammensetzungen und geometrische Dimensionen aufweisen, welche dem spezifischen Anwendungszweck anzupassen sind. Die Verwendung von Apatit als Füllstoff in Form des penta-Calciumhydroxidtriphosphats oder des deka-Calciumdihydroxidhexaphosphats ergab eine gute Verarbeitbarkeit und ein gutes Fließvermögen der vermischten Knochenzementmasse. Durch seine grosse Ähnlichkeit mit dem natürlichen Knochenmaterial ergab sich auch eine ausgezeichnete Verträglichkeit.

Entgegen den in der Literatur vorgebrachten Bedenken bei der Verwendung poröser Apatitteilchen hat sich beim erfindungsgemässen Knochenzement ein Porenvolumen der Füllstoffpartikel von mindestens 0,2 ml/g, vorzugsweise von 0,3 ml/g überraschenderweise als besonders günstig für dessen physikalische Eigenschaften erwiesen.

Die zusätzliche Verwendung von biokeramischen Materialien und Gläsern in Form von Splintern oder Kugeln ergab eine schnellere Resorption mit zusätzlichen Verankerungsstellen für den wachsenden Knochen. Der Gehalt an biokeramischem Material oder Glas beträgt vorzugsweise höchstens 30 Gew.% bezogen auf die gesamte Menge des Füllstoffes. Zwei besonders geeignete biokeramische Materialien weisen folgende Zusammensetzungen auf:

	Biokeramik 1 (Gew.%)	Biokeramik 2 (Gew.%)
Siliziumdioxid	42,4	40,0
Calciumoxid	22,0	24,5
Phosphorpentoxid	11,2	6,0
Natriumoxid	24,4	24,5
Berylliumoxid	----	5,0

Diese Zusammensetzungen werden bei ca. 1450°C erschmolzen, in Formen gegossen und abgekühlt. Anschliessend wird bei 700-750°C während etwa 2 Stunden thermisch behandelt um Misch-Kristallphasen vom Typ Larnit (ca. 23 Vol.%) und Devritit (ca.

68 Vol.%) zu erhalten. Als besonders bioinerte Biokeramik hat sich eine solche herausgestellt, welcher zusätzlich 5-10 Gew.% Lantanoxid (La_2O_3) zugesetzt wurde und welche die Bildung einer Apatitphase vom Typ $(\text{Ca},\text{La})_5(\text{PO}_4)_3$ ermöglicht.

Eine weitere bedeutende Verbesserung des erfindungsgemässen Knochenzementes ergab sich durch zusätzliche Beimischung von Calciumhydroxid, resp. Calciumoxid. Der damit angereicherte Knochenzement kann durch seine erhöhte Adhäsionsfähigkeit und Benetzbarkeit des Knochens mit Leichtigkeit am Knochen appliziert werden ohne den bekannten Retraktionseffekt. Das mit Calciumhydroxidzusatz erzeugte alkalische Milieu, mit einem kurzfristig erreichten pH-Wert von 10, wirkte zudem entzündungshemmend. Das Calciumhydroxid kann entweder einer der beiden redoxhärtenden Komponenten des Knochenzementes beigemischt oder als dritte Komponente, zweckmässigerweise in Form einer Paste auf Epoxidharz- oder Weichmacherbasis, eingesetzt werden. Vorteilhafterweise sind bei einer Beimischung von Calciumhydroxid nur solche Monomeren in der betreffenden Komponente zu verwenden, die keine freien Hydroxylgruppen aufweisen, um eine unerwünschte Hydrolyse des Monomers zu vermeiden. Als für diesen Zweck geeignete Harze haben sich vorallem Dimethacrylate mit Urethanbausteinen herausgestellt, wie beispielsweise das 1,6-Bis[methacryloxy-ethoxy-carbox-amido]-2,2,4(2,4,4)-trimethylhexan.

Der Gehalt an Calciumhydroxid beträgt vorzugsweise zwischen 10-25 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Knochenzementmasse.

Als für den erfindungsgemässen Knochenzement geeignete Diacrylate oder Dimethacrylate haben sich insbesondere höhermolekulare Dimethacrylate, vorzugsweise vom Bisphenol A Typ erwiesen. Speziell geeignet ist das 2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-methacroyloxy-propoxy)phenyl]propan, das zweckmässigerweise mit einem niedrigmolekulareren, dünnflüssigen Diacrylat oder Dimethacrylat verdünnt wird. Der Gehalt an Diacrylat, bzw. Dimethacrylat beträgt vorteilhafterweise zwischen 30 und 50 Gew. %, vorzugsweise zwischen 35 und 45 Gew. % der einzelnen mit Füllstoff angereicherten Komponenten, mit einem Anteil von 30-50 Gew. % höhermolekularen Dimethacrylaten, vorzugsweise vom Bisphenol A Typ.

Zur Unterdrückung einer durch den Luftsauerstoff bewirkten Polymerisationsinhibierung an der Oberfläche des aushärtenden Knochenzementes hat sich die zusätzliche Beimischung von 1-5 Gew. % 2,2-Bis[4-methacroyloxy-phenyl]propan als zweckmässig erwiesen.

Für Anwendungen bei denen grössere Mengen an Knochenzement zum Auspolymerisieren gebracht werden müssen, beispielsweise zur Implantation von Hüftgelenkprothesen, und demzufolge eine erhebliche Exothermie auftritt, hat sich überraschenderweise gezeigt, dass die Wärmeentwicklung durch zusätzliche Verwendung

von 0,1 bis 2,0 Gew.-% (bezogen auf die Menge der flüssigen Phase) eines Menthadiens, vorzugsweise von 1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexadien-(1.8) drastisch reduzieren lässt bei gleichbleibender Aushärtungszeit.

Den eingesetzten Diacrylaten, bzw. Dimethacrylaten können die üblichen Stabilisatoren (z.B. 2,6-Di-tert.butyl-phenol), UV-Absorber, Thixotropiermittel (mikrofeine Kieselsäure) und andere geeignete Additive zugesetzt werden. Für Anwendungen bei denen eine spätere röntgenologische Kontrolle wichtig ist, können 5-10 Gew.-% eines Röntgenopakmittels (z.B. Zirkondioxid) zugesetzt werden.

Für bestimmte Anwendungszwecke kann es vorteilhaft sein, dem erfindungsgemässen Knochenzement Weichmacher zur Verringerung der Sprödigkeit zuzusetzen. Gut geeignet sind besonders solche auf Basis von hochmolekularen Polyurethanen, Polycarbonaten, Polyestern und Polyäthern, beispielsweise dem Nonylphenol-polyglykol-ätheracetat.

Günstige Darbietungsformen für ein mit Peroxid und Beschleuniger aktiviertes System sind die 2-Pasten-Form (Radikalstarter in der einen Paste / Beschleuniger in der anderen Paste) und das Pulver-Flüssigkeit-System (Radikalstarter im Pulver / Beschleuniger in der Flüssigkeit), wobei die Aushärtung durch Vermischen beider Pasten, bzw. durch Mischen des Pulvers mit der Flüssigkeit eingeleitet wird.

Es ist jedoch auch möglich, einphasige Knochenzemente herzustellen, die unter Einwirkung von elektromagnetischer Strahlung, z.B. UV-Licht, sichtbares Licht oder Laserlicht polymerisieren und dann einen Photopolymerisationsinitiator (z.B. Benzoin und dessen Derivate) und gegebenenfalls auch einen Polymerisationsbeschleuniger dafür enthalten.

Der erfindungsgemässe Knochenzement eignet sich insbesondere für die folgenden Applikationen:

1. In der Schädel-/Gesichtschirurgie:

- 1.1. Zur Auffüllung von Knochendefekten im Schädelbereich und zur Knochensplitterfixation.
- 1.2. Zur Auffüllung kleinerer Knochendefekte bei anderen Knochen, z.B. als Ersatz für Schrauben und Ligaturen.
- 1.3. Zur Reposition von osteotomierten, autogenen Knochentransplantaten, bzw. zur Fixation von Alloimplantaten am Knochen.

2. Im Dentalbereich:

- 2.1. Als Primärfixation zur Stabilisierung von oralen Implantaten.
- 2.2. Als Ersatzdentin bei der Eröffnung der vitalen Pulpa (Pulpa-Ueberkappung).
- 2.3. Als Wurzelfüllmaterial.
- 2.4. Zur retrograden Wurzelspitzenfüllung mit Knochendefektauffüllung apikal.
- 2.5. Zur Apikalverankerung lockerer Zähne.

3. In der HNO-Chirurgie:

- 3.1. Zur Rekonstruktion der hinteren Gehörgangwand bei Radikaloperationen wegen Mittelohrcholesteatom.
- 3.2. Zur Verkleinerung von Radikalhöhlen.
- 3.3. Zur Gehörknöchelchenrekonstruktion, vor allem nach Frakturen.

4. In der Orthopädie:

- 4.1. Zur Zementierung von künstlichen Gelenkkomponenten, insbesondere Hüft- und Kniegelenken.

Nachfolgend wird an Hand von Beispielen die Erfindung näher erläutert. Die Tabellen zeigen dabei die chemische und gewichtsmässige Zusammensetzung der verschiedenen Komponenten.

Tabelle 1

Zusammensetzung	Komponente 1 (Gew.-%)	Komponente 2 (Gew.-%)	Komponente 3 (Gew.-%)	Komp. 4 (Gew.-%)	Komp. 5 (Gew.-%)	Komp. 6 (Gew.-%)	Komp. 7 (Gew.-%)
2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-methacroyloxy-propoxy)-phenyl]propan	14,0	14,0		19,4	19,4	23,57	25,39
2,2-Bis[4-methacroyloxy-phenyl]propan	2,0	2,0		2,8	2,8		
Triäthylenglykol-dimethacrylat	22,4	22,4		31,1	31,1	23,57	25,39
Benzoylperoxid	1,61			2,2			0,92
N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-toluidin		1,125			1,6	0,48	
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	59,99	60,475		44,36	45,1	26,19	48,284
Calciumhydroxid			100			26,185	
1,6-Bis[methacroyloxy-ethoxy-carboxamido]2,2,4(2,4,4)-trimethylhexan							
Mikrofeine Kieselsäure							
Stabilisator				0,14		0,005	0,016
UV-Absorber							
Weichmacher							
Zirkondioxid							

Beispiel 1:

Von den beiden getrennt in Spritzen aufbewahrten Komponenten 1 und 2 wurden je 0,3 g während 30 Sekunden miteinander vermischt und zur Auffüllung eines Tibiadeфекtes bei 37°C verwendet. Die Aushärtungszeit betrug 2,75 Minuten und die dabei erreichte Höchsttemperatur 44°C.

Die Probe war ausgezeichnet ausgehärtet, insbesondere auch an deren Oberfläche.

Beispiel 2:

Je 0,3 g der Komponenten 1 und 2 wurden mit 0,06 g der Komponente 3 vermischt und analog zu Beispiel 1 appliziert. Man erhielt neben einer verbesserten Handhabung der Knochenzementmasse die gleichen vorteilhaften Resultate wie in Beispiel 1.

Beispiel 3:

Je 0,2 g der Komponenten 4 und 5 wurden während 30 Sekunden vermischt und zur Auffüllung eines Defektes an einem Modellknochen bei 23°C verwendet. Die Aushärtung erfolgte nach ca. 3 Minuten mit einer Höchsttemperatur von 28°C.

Bei Verwendung von je 0,3 g der beiden Komponenten bei 37°C erfolgte die Aushärtung innerhalb von ca. 2,75 Minuten mit einer Maximaltemperatur von 44°C.

Die Oberflächen der ausgehärteten Proben waren alle gut auspolymerisiert.

Dieses 2-Komponentensystem wurde als Ueberkappungsmaterial verwendet und zeigte auch histologisch gute Ergebnisse.

Beispiel 4:

Gleiche Mengen der Komponenten 6 und 7 wurden während 60 Sekunden vermischt und für eine direkte Pulpaüberkappung verwendet. Es traten postoperativ keine Komplikationen auf. Die histologische Aufarbeitung ergab ebenfalls ausgezeichnete Ergebnisse.

Beispiel 5:

Je eine Probe der Einkomponentensysteme 8,9 und 10 wurden zur direkten Pulpaüberkappung verwendet und mit einer UV-Lampe innerhalb von 20 bis 40 Sekunden an Ort und Stelle ausgehärtet. Die Aushärtung erfolgte auch im UV-Lichtschatten, so dass ein durchgehend auspolymerisiertes Material resultierte. Die Laborprüfung des ausgehärteten Materials ergab einen pH-Wert zwischen 9,2 und 11,0.

Beispiel 6:

Gleiche Mengen (0,225 g) der Komponenten 11 und 12 wurden während 30 Sekunden miteinander vermischt und zur Rekonstruktion einer Gehörhinterwand verwendet. Sowohl konsistenzmässig (eher dünnflüssig) als auch von der Aushärtungszeit (ca. 2,5 min) ist das Material für diesen Zweck gut geeignet.

Beispiel 7:

Gleiche Mengen (0,25 g) der Komponenten 13 und 14 wurden während 30 Sekunden miteinander vermischt und zur Defektauffüllung bei Wurzelspitzenresektionen verwendet. Im Vergleich zum Material gemäss Beispiel 6 war die Konsistenz eher dick, die exotherme Reaktion geringer (ca. 50°C) und die Aushärtungszeit leicht kürzer (2 min).

Beispiel 8:

Gleiche Mengen (0,1 g) der Komponenten 15 und 16 wurden während 60 Sekunden vermischt und als Wurzelfüllungsmaterial verwendet. Die Aushärtungszeit betrug 15 Minuten.

Patentansprüche

1. Knochenzement der durch Aktivierung einer oder Vermischung mehrerer Komponenten zur Aushärtung gebracht wird, mit einer flüssigen, polymerisierbaren Phase, einem Gehalt an Füllstoffpartikeln und einem Polymerisationsaktivator, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase mindestens teilweise auf einem Diacrylat oder Dimethacrylat basiert und dass mindestens ein Teil der Füllstoffpartikel anorganischer Natur und mindestens teilweise vom Knochen resorbierbar sind.
2. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Komponente als Polymerisationsbeschleuniger ein aromatisches Amin mit einem Molekulargewicht von mindestens 167, vorzugsweise mindestens 195, beispielsweise ein Toluidin- oder Xylidinderivat enthält.
3. Knochenzement nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die anorganischen Füllstoffpartikel, vorzugsweise in einer Menge von 31 bis 70 Gew.%, mindestens teilweise aus Apatit, vorzugsweise in Form des penta-Calciumhydroxidtriphosphats oder des deka-Calciumdihydroxidhexaphosphats, bestehen.
4. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffpartikel ein Porenvolumen von mindestens 0,2 ml/g, vorzugsweise von mindestens 0,3 ml/g, aufweisen.

5. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffpartikel mindestens teilweise aus vorzugsweise eine Apatitphase enthaltenden biokeramischem Material oder Biogläsern bestehen, vorzugsweise in einer Menge von höchstens 30 Gew.% bezogen auf das gesamte Füllstoffgewicht.

6. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 5 Gew.%, vorzugsweise mehr als 10 Gew.% der Füllstoffpartikel einen Durchmesser von weniger als 35 μ , vorzugsweise von weniger als 25 μ aufweist.

7. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil der Füllstoffpartikel, vorzugsweise 60 bis 70 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Knochenzementmasse, aus feinkörnigen Kunststoffperlen, vorzugsweise aus einem Methylmethacrylat/Methylacrylat/Copolymer, besteht.

8. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als selbständige Komponente oder als Zumischung zu einer oder mehreren der Knochenzement-Komponenten Calciumhydroxid oder Calciumoxid verwendet wird.

9. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase ein Bisphenol A Derivat enthält, beispielsweise das 2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-

methacroyloxy-propoxy)phenyl]propan, vorzugsweise verdünnt mit einem niedrigmolekulareren, dünnflüssigeren Diacrylat oder Dimethacrylat.

10. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase zusätzlich ein Menthadien-Derivat, vorzugsweise 1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexadien-(1.8), enthält.

11. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase mindestens teilweise ein Urethandimethacrylat, vorzugsweise das 1,6-Bis[methacroyloxy-ethoxy-carboxamido]-2,2,4(2,4,4)-trimethylhexan, enthält.

12. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase zusätzlich einen Gehalt an 2,2-Bis[4-methacroyloxy-phenyl]propan aufweist.

13. Verwendung des Knochenzementes nach einem der Ansprüche 1 bis 12 für prothetische Zwecke, insbesondere für die Auffüllung und Ueberbrückung von Knochendefekten, Fixation von Implantaten, Pulpaüberkappungen und Wurzelfüllungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 86/00092

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ A 61 L 25/00; A 61 K 6/08																													
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px;">A 61 L</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	A 61 L																							
Classification System	Classification Symbols																												
Int.Cl. ⁴	A 61 L																												
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 15%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0123323 (ESPE) 31 October 1984, see page 8, lines 20-26; paragraph 1; claims 1,2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,3,7,9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">--</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">2,4-6,8,12 13</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 4243763 (H. ARGENTAR) 06 January 1981 see column 12, lines 62-63</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">--</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">4,6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0026090 (KUREHA KAGAKU) 01 April 1981, see claims 5,6,10</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5,8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2297887 (ERNST LEITZ) 13 August 1976, see claims 1,2,5,13-16</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 4404327 (A.M. CRUGNOLA ET AL.) 13 September 1983, see column 7, lines 4-14</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0017937 (KANEBO) 29 October 1980, see page 9, paragraph 14</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">./.</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	EP, A, 0123323 (ESPE) 31 October 1984, see page 8, lines 20-26; paragraph 1; claims 1,2	1,3,7,9	Y	--	2,4-6,8,12 13	Y	US, A, 4243763 (H. ARGENTAR) 06 January 1981 see column 12, lines 62-63	2	Y	--	4,6	Y	EP, A, 0026090 (KUREHA KAGAKU) 01 April 1981, see claims 5,6,10	5,8	Y	FR, A, 2297887 (ERNST LEITZ) 13 August 1976, see claims 1,2,5,13-16	12	Y	US, A, 4404327 (A.M. CRUGNOLA ET AL.) 13 September 1983, see column 7, lines 4-14	9	Y	EP, A, 0017937 (KANEBO) 29 October 1980, see page 9, paragraph 14	./.
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																											
X	EP, A, 0123323 (ESPE) 31 October 1984, see page 8, lines 20-26; paragraph 1; claims 1,2	1,3,7,9																											
Y	--	2,4-6,8,12 13																											
Y	US, A, 4243763 (H. ARGENTAR) 06 January 1981 see column 12, lines 62-63	2																											
Y	--	4,6																											
Y	EP, A, 0026090 (KUREHA KAGAKU) 01 April 1981, see claims 5,6,10	5,8																											
Y	FR, A, 2297887 (ERNST LEITZ) 13 August 1976, see claims 1,2,5,13-16	12																											
Y	US, A, 4404327 (A.M. CRUGNOLA ET AL.) 13 September 1983, see column 7, lines 4-14	9																											
Y	EP, A, 0017937 (KANEBO) 29 October 1980, see page 9, paragraph 14	./.																											
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </div> </div>																													
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">09 September 1986 (09.09.86)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">20 October 1986 (20.10.86)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	09 September 1986 (09.09.86)	20 October 1986 (20.10.86)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office																				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																												
09 September 1986 (09.09.86)	20 October 1986 (20.10.86)																												
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																												
European Patent Office																													

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	DE, A, 1921869 (ESPE) 09 July 1970, see examples 10,11,13; page 4	9,12
A	CH, A, 629517 (OSTEO) 30 April 1982, see claims 1-3 -----	3

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/CH 86/00092 (SA 13630)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 24/09/86


The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0123323	31/10/84	DE-A- 3314977	31/10/84
US-A- 4243763	06/01/81	US-A- 4390714	28/06/83
EP-A- 0026090	01/04/81	JP-A- 56045814	25/04/81
		US-A- 4330514	18/05/82
		CA-A- 1158017	06/12/83
		CA-A- 1162380	21/02/84
		US-A- 4448758	15/05/84
		US-A- 4548959	22/10/85
FR-A- 2297887	13/08/76	DE-A, B, C 2501683	29/07/76
		GB-A- 1505815	30/03/78
		US-A- 4131597	26/12/78
		JP-A- 51098754	31/08/76
		CH-A- 618716	15/08/80
		AT-B- 356281	25/04/80
US-A- 4404327	13/09/83	None	
EP-A- 0017937	29/10/80	JP-A- 55137178	25/10/80
		US-A- 4308014	29/12/81
DE-A- 1921869	09/07/70	NL-A- 6907472	18/11/69
		DE-A- 1921870	18/12/69
		FR-A- 2008541	23/01/70
		GB-A- 1263541	09/02/72
		GB-A- 1267564	22/03/72
		BE-A- 733062	14/11/69
		CH-A- 557674	15/01/75
		CA-A- 957100	29/10/74
		CA-A- 966500	22/04/75
		US-A- 3923740	02/12/75
		SE-B- 358807	13/08/73
CH-A- 629517	30/04/82	None	

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 86/00092

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4. A 61 L 25/00; A 61 K 6/08		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4.	A 61 L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP, A, 0123323 (ESPE) 31. Oktober 1984, siehe Seite 8, Zeilen 20-26; Beispiel 1; Ansprüche 1,2	1,3,7,9
Y	--	2,4-6,8,12,13
Y	US, A, 4243763 (H. ARGENTAR) 6. Januar 1981, siehe Spalte 12, Zeilen 62-63	2
Y	EP, A, 0026090 (KUREHA KAGAKU) 1. April 1981, siehe Ansprüche 5,6,10	4,6
Y	FR, A, 2297887 (ERNST LEITZ) 13. August 1976, siehe Ansprüche 1,2,5,13-16	5,8
Y	US, A, 4404327 (A.M. CRUGNOLA ET AL.) 13. September 1983, siehe Spalte 7, Zeilen 4-14	12
Y	EP, A, 0017937 (KANEBO) 29. Oktober 1980, siehe Seite 9, Beispiel 14	9
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
9. September 1986		20 OCT 1986
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL 

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) ...		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE, A, 1921869 (ESPE) 9. Juli 1970, siehe Beispielen 10,11,13; Seite 4 --	9,12
A	CH, A, 629517 (OSTEO) 30. April 1982, siehe Ansprüche 1-3 -----	3

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 24/09/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0123323	31/10/84	DE-A- 3314977	31/10/84
US-A- 4243763	06/01/81	US-A- 4390714	28/06/83
EP-A- 0026090	01/04/81	JP-A- 56045814	25/04/81
		US-A- 4330514	18/05/82
		CA-A- 1158017	06/12/83
		CA-A- 1162380	21/02/84
		US-A- 4448758	15/05/84
		US-A- 4548959	22/10/85
FR-A- 2297887	13/08/76	DE-A, B, C 2501683	29/07/76
		GB-A- 1505815	30/03/78
		US-A- 4131597	26/12/78
		JP-A- 51098754	31/08/76
		CH-A- 618716	15/08/80
		AT-B- 356281	25/04/80
US-A- 4404327	13/09/83	Keine	
EP-A- 0017937	29/10/80	JP-A- 55137178	25/10/80
		US-A- 4308014	29/12/81
DE-A- 1921869	09/07/70	NL-A- 6907472	18/11/69
		DE-A- 1921870	18/12/69
		FR-A- 2008541	23/01/70
		GB-A- 1263541	09/02/72
		GB-A- 1267564	22/03/72
		BE-A- 733062	14/11/69
		CH-A- 557674	15/01/75
		CA-A- 957100	29/10/74
		CA-A- 966500	22/04/75
		US-A- 3923740	02/12/75
		SE-B- 358807	13/08/73
CH-A- 629517	30/04/82	Keine	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)